

Bezpečnostná  
**MONOGRAFIA**



**HUMIRA®**  
(adalimumab)

**abbvie**



## Obsah

<b>1.0 ÚVOD</b>	2
<b>2.0 Známe kľúčové bezpečnostné riziká terapie inhibítormi TNF-alfa</b>	3
2.1 Infekcie a závažné infekcie	3
2.1.1 Tuberkulóza (TBC)	7
2.1.2 Oportúnne infekcie	10
2.1.3 Reaktivácia hepatitídy B	13
2.2 Malignity	13
2.2.1 Hepatosplenický T-bunkový lymfóm (HSTCL)	16
2.2.2 Malignity u detí a dospelých	16
2.3 Srdcové zlyhanie	21
2.4 Demyelinizačné ochorenia	23
<b>3.0 Bezpečnosť naprieč indikáciami</b>	26
<b>4.0 Vysvetlenie použitých výrazov</b>	28
<b>5.0 Literatúra</b>	30

### Zoznam tabuliek

Tabuľka 1. Vybrané závažné nežiaduce účinky adalimumabu podľa schválených indikácií

27

## 1.0 ÚVOD

Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna IgG1 protilátka obsahujúca výlučne ľudské sekvencie peptidov. Adalimumab sa viaže s vysokou afinitou a špecificitou na tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF- $\alpha$ ), čo je cytokín, o ktorom je známe, že podporuje zápalovú odpoveď v mnohých tkanivách postihnutých imunitne mediovanými alebo autoimunitnými ochoreniami.

Inhibítory TNF-alfa, vrátane adalimumabu, priniesli mnohým pacientom významné prínosy. Adalimumab má preukázaný a dobre popísaný bezpečnostný profil, na základe viac než 15 rokov skúseností z klinických štúdií a viac ako 10 rokov postmarketingového sledovania.

Účelom tejto bezpečnostnej monografie je poskytnúť lekárom a iným odborníkom v poskytovaní zdravotnej starostlivosti nasledujúce informácie:

- 1. Informácie o identifikovaných kľúčových bezpečnostných rizikách, s ktorými sa môžu pacienti stretnúť počas liečby inhibítormi TNF-alfa, vrátane adalimumabu (Humira®);**
- 2. Spôsoby, ako zvládať alebo znížiť tieto identifikované bezpečnostné riziká pomocou skriningu a monitorovania pacientov počas liečby inhibítormi TNF-alfa;**
- 3. Pomoc pre odborníkov v oblasti zdravotnej starostlivosti pri poskytovaní rád pacientom týkajúcich sa rizík terapie inhibítormi TNF-alfa a dôležitosti včasného hlásenia akýchkoľvek relevantných prejavov alebo príznakov.**

Táto bezpečnostná monografia je jednou zo súčastí vzdelávacieho programu zameraného na bezpečnosť adalimumabu, ktoré spoločnosť AbbVie vytvorila na pomoc odborníkom v oblasti zdravotnej starostlivosti (HCP). Ďalšie vzdelávacie materiály a odkazy sú uvedené v prílohe A tejto monografie.

## 2.0 ZNÁME KĹÚČOVÉ BEZPEČNOSTNÉ RIZIKÁ TERAPIE INHIBÍTORMI TNF-ALFA

Ďalšia časť podrobne popisuje riziko infekcií, malignít, srdcového zlyhania a demyelinizačných chorôb, ktoré boli identifikované pri používaní adalimumabu po celom svete. Tieto riziká sú spoločné pre všetky lieky, ktoré patria do skupiny inhibítorov TNF-alfa. Tieto riziká možno nájsť v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

### 2.1 INFEKcie A ZÁVAŽNÉ INFEKcie

Závažné infekcie boli hlásené u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa vrátane adalimumabu. Medzi vyvolávateľov týchto infekcií patria bakteriálne, mykobakteriálne, invazívne plesňové (diseminovaná alebo mimoplúcna histoplazmóza, aspergilóza, kokcidiodomykóza), vírusové, parazitárne alebo iné oportúnne infekčné agensy. Boli hlásené aj zriedkavé prípady tuberkulózy (TBC), listeriózy, legionelózy, pneumocystózy a kandidózy iné ako múčnivka. Ďalšie ťažké infekcie zaznamenané v klinických skúšaníach zahŕňajú zápal pľúc, pyelonefritídu, septickú artritídu, sepsu a septikémiu. V súvislosti s infekciami boli hlásené aj prípady hospitalizácie alebo úmrtia.

U pacientov starších ako 65 rokov s pridruženými ochoreniami a/alebo u pacientov, ktorí súbežne užívajú imunosupresíva, ako napríklad kortikosteroidy alebo metotrexát (MTX), môže byť zvýšené riziko

infekcie všetkých typov. Niektoré infekcie sa vyskytujú iba v niektorých zemepisných oblastiach. Preto sa typ infekcie môže líšiť podľa toho, kde pacient býva alebo kam cestoval.

Liečba adalimumabom sa nemá začínať u pacientov s aktívnou infekciou, vrátane lokalizovaných infekcií alebo bežných infekcií, ako je prechladnutie alebo chrípka.

Tuberkulóza a iné oportúnne infekcie sú podrobne opísané v časti 2.1.1 a v časti 2.1.2.

**Na to, aby sa minimalizovalo riziko závažných infekcií v priebehu liečby adalimumabom:**

- > Pacienti a lekári majú pozorne sledovať výskyt infekcií vrátane tuberkulózy, a to pred začatím liečby adalimumabom, počas liečby aj po jej ukončení. Eliminácia adalimumabu z tela môže trvať až štyri mesiace, a preto má monitorovanie pokračovať ešte po dobu 4 mesiacov, ako sa adalimumab prestane podávať.**
- > Lekári si musia byť vedomí, že u niektorých pacientov, ktorí boli úspešne liečení na aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby adalimumabom tuberkulóza môže znova rozvinúť.**
- > Pacienti, u ktorých sa vyvinie nová infekcia počas liečby adalimumabom, majú byť starostlivo sledovaní a majú podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie, pretože infekcia sa môže prejaviť neočakávaným spôsobom,**

napríklad na nezvyčajnom mieste pre danú infekciu.

- > Pred chirurgickým zákrokom sa má zvážiť prerušenie liečby adalimumabom.
- > Podávanie adalimumabu má byť prerušené v prípade, že sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa. Má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, kým sa infekcia nezvládne.
- > U pacientov, u ktorých sa rozvinú prejavy/príznaky ako horúčka, malátnosť, strata hmotnosti, potenie, kašeľ, dýchavica a/alebo prítomnosť pľúcnych infiltrátov alebo iné prejavy závažného systémového ochorenia so súbežne vzniknutým septickým šokom alebo bez neho, je nutné predpokladať invazívnu plesňovú infekciu a podávanie adalimumabu sa má okamžite prerušiť.
- > Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby sa má konzultovať s lekárom špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi plesňovými infekciami.
- > Pacienti liečení adalimumabom môžu byť súbežne očkovaní, s výnimkou prípadov, pri ktorých sa používajú živé atenuované očkovacie látky.

## Závažné infekcie - Často kladené otázky

1. Aké sú riziká rozvoja závažnej infekcie v dôsledku biologickej liečby?
2. Čo sa stane, keď sa u pacienta, ktorý je liečený inhibítorom TNF-alfa, rozvinie závažná infekcia?
3. Má riziko infekcie u pacientov liečených inhibítorom TNF-alfa v priebehu liečby stúpajúcu tendenciu?
4. Ako dlho pred chirurgickým zákrokom je odporúčané prerušiť liečbu inhibítorom TNF-alfa?
5. Dochádza v mieste chirurgického zákroku k väčšiemu riziku vzniku infekcií pri perioperačnom použití biologickej liečby?

### 1. Aké sú riziká rozvoja závažnej infekcie v dôsledku biologickej liečby?

Závažná infekcia je definovaná ako infekcia vyžadujúca buď intravenóznou antibiotickú liečbu alebo hospitalizáciu alebo je to infekcia spojená s úmrtím.

Väčšina pacientov používajúcich adalimumab, u ktorých sa rozvinuli infekcie, mohla súčasne užívať imunosupresíva, ako je metotrexát, tiopuríny (t.j. azatioprin a 6-merkaptopurín) alebo kortikosteroidy, ktoré môžu zvýšiť riziko infekcie.

U pacientov vo veku nad 65 rokov je väčšie riziko infekcie ako u mladších pacientov. Galloway a kol. (2011) ukázali, že vyšší vek bol nezávislým rizikovým faktorom závažných infekcií pri používaní antireumatických liekov modifikujúcich chorobu (DMARD), ako aj inhibítorov TNF-alfa.

Autoimunitné ochorenia, ktoré sú liečené inhibítormi TNF-alfa, majú takisto inherentné riziká infekcie. Napríklad výskyt závažných infekcií u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) je vyšší v porovnaní s bežnou populáciou a s jedincami, ktorí reumatoidnou artritídou netrpia. Neexistujú žiadne významné rozdiely v riziku infekcie spojenej s terapiou adalimumabom, ktoré sú jedinečné pre príslušnú indikáciu. Zdá sa, že k rozdielu vo výskyte infekcie medzi indikáciami prispieva predovšetkým vplyv základného ochorenia, na ktoré sa pacient lieči.

Napríklad, u pacientov so zápalovým ochorením čriev (IBD), ktorí používajú adalimumab, sa vyskytuje viac gastrointestinálnych infekcií než u pacientov, ktorí používajú adalimumab na psoriázu.

Článok, ktorý publikoval Burmester a kol. (2013) poskytol informácie o výskyte infekcií pri kontrolovaných klinických skúšaní zameraných na adalimumab do 6. novembra 2010. Incidencia závažných infekcií u pacientov liečených adalimumabom je porovnateľná s incidenciou závažných infekcií u skúmaných populácií, ktoré neboli liečené inhibítormi TNF-alfa. Z údajov získaných z klinických skúšaní zameraných na adalimumab vyplýva, že incidencia infekcií u pacientov s reumatoidnou artritídou bola 4,6 prípadov na 100 pacientorokov, zatiaľ čo u pacientov s Crohnovou chorobou to bolo 6,7 prípadov na 100 pacientorokov (Burmester 2013). Tieto hodnoty sa vzťahujú aj na všeobecnú populáciu. U konkrétneho jedinca môže byť riziko väčšie alebo menšie. Incidencia je vyjadrená týmto

spôsobom, pretože nezáleží len na individuálnej dĺžke liečby liekom, ale v populácii záleží aj na počte pacientov zahrnutých do výpočtu incidencie. Pacientorok je definovaný ako jeden pacient na liečbe kontinuálne počas jedného roka.

Najzávažnejšími infekciami u pacientov s reumatoidnou artritídou boli infekcie dýchacích ciest. U pacientov s Crohnovou chorobou sa v klinických skúšaní najčastejšie vyskytoval gastrointestinálny absces, ktorý je častou komplikáciou základného ochorenia čriev. Druhé najzávažnejšie infekcie u pacientov s Crohnovou chorobou boli pľúcne infekcie.

### 2. Čo sa stane, keď sa u pacienta, ktorý je liečený inhibítorom TNF-alfa, rozvinie závažná infekcia?

Závažné infekcie sú diskutované v časti 2.1 tohto dokumentu. Podávanie adalimumabu má byť prerušené, ak sa u pacienta rozvíja závažná infekcia.

Ak pacient navštívi lekára s horúčkou a kašľom, a najmä ak sú prítomné systémové príznaky, mal by absolvovať komplexné vyšetrenie pre vylúčenie novej oportúnnej infekcie. Pátrajte po infekciách, ako je tuberkulóza alebo infekciách, ktoré majú mykotickú príčinu. Opýtajte sa na nedávne cestovanie alebo kontakt s inými ľuďmi s infekciou. Ak je to možné, požiadajte o konzultácie odborníka na infekčné choroby, pretože u týchto pacientov môže byť indikovaná empirická antimykotická terapia.

Spoločnosť AbbVie nemá odporúčania

týkajúce sa vhodnej dĺžky prerušenia liečby adalimumabom pri rozvoji infekcie. Je to rozhodnutie, ktoré najlepšie urobí ošetrojúci lekár na základe klinického priebehu a odpovede a na základe prognózy pacienta po liečbe infekcie.

### 3. Má riziko infekcie u pacientov liečebných inhibítorom TNF-alfa v priebehu času stúpajúcu tendenciu?

Informácie o výskyte infekcií po dlhodobom podávaní inhibítorov TNF-alfa sú obmedzené. Sú však k dispozícii údaje, ktoré naznačujú, že riziko infekcie u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa sa môže líšiť v závislosti od štádia liečby, to znamená, že iné je riziko na začiatku terapie v porovnaní s rizikom po dlhšom časovom období liečby. Niektoré štúdie naznačujú, že riziko infekcie je vyššie krátko po začatí terapie. V pozorovacom registri zahŕňajúcom údaje o viac ako 11 700 pacientoch s reumatoidnou artritídou v Spojenom Kráľovstve (British Society for Rheumatology Biologics Register [BSRBR]) bolo riziko závažných infekcií najvyššie počas prvých 6 mesiacov liečby inhibítormi TNF-alfa. (Galloway 2011) Avšak nedávno dokončená otvorená štúdia zameraná na adalimumab u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorá trvala 10 rokov, naznačuje, že riziko je podobné počas celej liečby.

### 4. Ako dlho pred chirurgickým zákrom je odporúčané prerušiť liečbu inhibítorom TNF-alfa?

Spoločnosť AbbVie nemá odporúčania týkajúce sa toho, či prerušiť terapiu

adalimumabom pred chirurgickým zákrom ani odporúčania týkajúce sa optimálnej doby prerušenia terapie. Samozrejme, prerušenie liečby nie je riešením v mimoriadnych situáciách. Je potrebné mať na pamäti, že najdlhší polčas účinku nameraný počas štúdií naznačuje, že adalimumab nie je úplne vylúčený ani 70 dní (5 biologických polčasov) po poslednej dávke. Priemerný biologický polčas je oveľa kratší ako najdlhší biologický polčas, ktorý bol nameraný a tento fakt podporuje smernice, ktoré sú zhrnuté nižšie. **Odporúčania pre dĺžku prerušenia liečby sú v rozmedzí od žiadnej čakacej doby až po mesiac bez terapie, v závislosti od usmernenia:**

> Podľa odporúčania American College of Rheumatology (ACR) pre používanie nebiologických a biologických DMARD pri reumatoidnej artritíde by biologické DMARD nemali byť používané po dobu aspoň 1 týždeň pred chirurgickým zákrom a 1 týždeň po ňom s ohľadom na farmakokinetické vlastnosti jednotlivých biologických liečiv a infekčné riziko chirurgického zákroku. (Singh 2012)

> Pokyny organizácie European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (Dignass 2010) naznačujú, že „medzi odborníkmi nie je konsenzus, pokiaľ ide o optimálnu dobu medzi liečbou inhibítorom TNF-alfa a brušnou chirurgiou, pričom sú rovnomerne zastúpené názory, že je to jeden mesiac, dlhšie ako jeden mesiac alebo že na tom nezáleží. V tejto oblasti v literatúre neexistuje žiaden dôkaz.“

> Podľa pokynov organizácie American College of Gastroenterology (ACG) (Lichtenstein 2009) „nebolo preukázané, že perioperačné používanie azatioprínu alebo 6-merkaptopurínu a/alebo infliximabu by bolo rizikovým faktorom pre pooperačné infekčné komplikácie, na rozdiel od kortikosteroidov, ktoré riziko pooperačných infekčných komplikácií zvyšujú.“

> Podľa pokynov organizácie British Society of Rheumatology (BSR) (Ledingham 2005) „liečba infliximabom, etanerceptom a adalimumabom má byť prerušená 2 až 4 týždne pred väčšími chirurgickými zákromi. Liečba môže byť znovu obnovená po chirurgickom zákromu, ak neexistuje dôkaz infekcie a ak je hojenie rany uspokojivé (informácie poskytl farmaceutické spoločnosti).“

### 5. Dochádza v mieste chirurgického zákroku k väčšiemu riziku vzniku infekcií pri perioperačnom použití biologickej liečby?

O tom, či existuje zvýšené riziko vzniku infekcie v miestach chirurgického zákroku v súvislosti s perioperačným používaním biologickej liečby, sú k dispozícii iba obmedzené údaje. Retrospektívne štúdie a retrospektívne posudzovanie záznamov hodnotili perioperačné používanie inhibítorov TNF alfa, vrátane adalimumabu, u pacientov s reumatoidnou artritídou a u pacientov s psoriatickou artritídou. (Greenberg 2010; Bergstrom 2004; Smitten 2008). Výsledky pacientov boli medzi týmito štúdiami nekonzistentné, čo

výsledok je, že nemôžu byť poskytnuté konkrétne pokyny týkajúce sa pooperačného výskytu infekcií a hojenia rán.

## 2.1.1 Tuberkulóza (TBC)

U pacientov používajúcich inhibítory TNF-alfa, vrátane adalimumabu, bola hlásená tuberkulóza (TBC) vrátane reaktívacie latentnej TBC a nového nástupu infekcie TBC. Tieto záznamy zahŕňali pľúcnu aj mimopľúcnu (t.j. diseminovanú) TBC.

TNF-alfa zohráva dôležitú úlohu v ochrane proti infekcii myší MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS. (Flynn 1995) Štúdie in vitro a in vivo na myšiach preukázali, že TNF-alfa spúšťa ochranné mechanizmy v makrofágoch proti M. TUBERCULOSIS. Štúdie ďalej preukázali, že absencia TNF-alfa má nepriaznivý vplyv na schopnosť granulómov zadržiavať a obmedzovať replikáciu tuberkulózných mykobaktérií. Inhibítory TNF-alfa môžu hrať úlohu pri inhibícii zrenia fagozómov v ľudských makrofágoch (Harris 2008), ako aj pri poklese počtu CD8+ T-buniek, (Bruns 2009), pričom oboje sú potrebné pre antimikrobiálnu aktivitu proti M. TUBERCULOSIS. Preto vzhľadom na význam TNF-alfa v ochrane proti non-nekrotizujúcim infekciám, ako je TBC, majú byť pacienti s predchádzajúcou infekciou alebo expozíciou TBC, dokonca aj liečenou infekciou, starostlivo sledovaní kvôli výskytu aktívnej infekcie pri používaní inhibítora TNF-alfa.

**Na to, aby sa minimalizovalo riziko TBC, musia byť všetci pacienti vyšetrení**

a mať dôkazy o ne/prítomnosti aktívnej alebo neaktívnej („latentnej“) tuberkulózne infekcie pred začatím liečby adalimumabom:

- > Je nutné zozbierať podrobnú osobnú anamnézu expozície alebo infekcie tuberkulózy a predchádzajúcich a/alebo súčasných imunosupresívnych terapií. Mali by byť vykonané príslušné skriningové vyšetrenia t.j. tuberkulínový kožný test, stanovenie uvoľneného interferónu gama (IGRA) a RTG vyšetrenie hrudníka (Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZ SR pre odbor pneumológia a ftizeológia, ktoré určuje diagnostický postup a dispenzarizáciu pacientov s latentnou formou tuberkulózy, zvlášť u pacientov liečených biologickou liečbou). Zaznamenajte dátum a výsledky týchto vyšetrení do zdravotnej dokumentácie pacienta a do informačnej karty pacienta, ktorú si má pacient uchovávať.
- > Existuje riziko falošne negatívnych výsledkov kožného tuberkulínového testu, zvlášť u ťažko chorých alebo imunokompromitovaných pacientov. Opakované testovanie na TBC v pravidelných intervaloch v priebehu liečby inhibítormi TNF-alfa môže pomôcť identifikovať infekciu TBC u pacientov, ktorí mali negatívny(e) test(y) pred začiatkom liečby.
- > Liečba adalimumabom sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou.
- > Ak je podozrenie na latentnú

tuberkulózu, treba konzultovať lekára so skúsenosťami v liečbe tuberkulózy.

- > V prípade diagnózy latentnej tuberkulózy je potrebné ešte pred začatím liečby adalimumabom začať s vhodnou antituberkulóznou profylaktickou liečbou v súlade s lokálnymi odporúčaniami.
- > Zvážte začatie antituberkulózne profylaktickej liečby pred začatím podávania adalimumabu u pacientov s rizikovými faktormi pre tuberkulózu aj napriek negatívnemu testu na tuberkulózu. To by zahŕňalo pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v osobnej anamnéze, ktorí nemôžu potvrdiť, že dostali adekvátnu liečbu.
- > Starostlivo zvážte riziko a prínos terapie adalimumabom u pacientov, ktorí boli vystavení tuberkulóze alebo ktorí cestovali do oblastí s vysokým rizikom tuberkulózy alebo endemických mykóz, ako napríklad histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza.
- > Pacientov je potrebné poučiť o tom, aby vyhľadali lekára, ak sa kedykoľvek počas liečby adalimumabom alebo po jej ukončení objavia príznaky, ktoré poukazujú na tuberkulóznu infekciu (napríklad pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota, ochabnutosť).

## Tuberkulóza – Často kladené otázky

1. Ako postupovať v prípade pacienta, u ktorého sa rozvinie aktívna TBC v priebehu biologickej liečby?
2. Ako postupovať v prípade pacienta, ktorý má diagnostikovanú latentnú infekciu TBC v priebehu biologickej liečby?
3. Je bezpečné u pacienta, ktorý má negatívne RTG vyšetrenie hrudníka, ale pozitívny tuberkulínový kožný test, začať s podávaním inhibítora TNF?
4. Môže pacient s tuberkulózou v osobnej anamnéze podstúpiť biologickú liečbu?

### 1. Ako postupovať v prípade pacienta, u ktorého sa rozvinie aktívna TBC v priebehu biologickej liečby?

Riziko TBC pri liečbe inhibítormi TNF-alfa je popísané v časti 2.1.1 tohto dokumentu. Podávanie adalimumabu má byť prerušené, ak sa u pacienta rozvíja aktívna tuberkulóza.

Antituberkulózná terapia (podľa miestnych smerníc) sa má okamžite začať po stanovení diagnózy tuberkulózy a pacient má byť starostlivo sledovaný formou pravidelných kontrol.

Lokálne/regionálne smernice pre liečbu TBC alebo medzinárodné usmernenia sú uvedené na konci tejto časti.

### 2. Ako postupovať v prípade pacienta, ktorý má diagnostikovanú latentnú infekciu TBC, u ktorého sa vyvíja aktívna TBC v priebehu biologickej liečby?

Podávanie adalimumabu má byť prerušené, ak sa u pacienta rozvíja aktívna tuberkulóza. Pacienti s latentnou infekciou TBC, u ktorých sa vyvíja aktívna TBC, majú byť odoslaní k odborníkovi na TBC na začatie antituberkulózne terapie. U pacientov s latentnou infekciou TBC bez aktívnej TBC môže liečba adalimumabom pokračovať v priebehu profylaktickej liečby TBC.

### 3. Je bezpečné u asymptomatického pacienta, ktorý má negatívne RTG vyšetrenie hrudníka, ale pozitívny tuberkulínový kožný test, začať s podávaním inhibítora TNF-alfa?

Predovšetkým musí byť u takéhoto pacienta vylúčená aktívna TBC. Hoci výsledok RTG vyšetrenia hrudníka sa môže javiť normálny, tuberkulóza môže byť prítomná na iných miestach v tele. Ak sa zistia akékoľvek prejavy alebo príznaky TBC a/alebo mimoplúcneho tuberkulózneho ochorenia, má byť vykonané dôkladné vyšetrenie. Liečba adalimumabom sa nesmie začať u pacientov s diagnostikovanou aktívnou tuberkulózou.

Prítomnosť pozitívneho tuberkulínového kožného testu (indurácia  $\geq 5$  mm) s normálnym RTG hrudníka a bez ďalších relevantných prejavov alebo príznakov naznačuje, že pacient má latentnú tuberkulózu. Profylaktická liečba TBC sa musí v tejto situácii začať ešte pred začatím podávania inhibítora TNF.

Neexistujú žiadne štúdie, ktoré poskytujú usmernenie o tom, kedy začať s podávaním inhibítora TNF alfa u pacienta, ktorý



dostáva profylaktickú liečbu TBC. Odborníci však odporúčajú začať 4 týždne po začatí profylaktickej liečby TBC.

Spoločnosť AbbVie odporúča konzultáciu s lekárom so skúsenosťami v liečbe TBC, ktorý môže poskytnúť pomoc pri rozhodovaní o týchto pacientoch a pri ich liečbe.

#### 4. Môže pacient s tuberkulózou v osobnej anamnéze podstúpiť biologickú liečbu?

Títo pacienti môžu podstúpiť biologickú liečbu po zvážení prínosov a rizík predaného pacienta. Majte na pamäti, že aktívna tuberkulóza sa vyvinula u pacientov liečených adalimumabom, ktorých skriningové výsledky na latentnú tuberkulózu boli negatívne a u niektorých pacientov, ktorí boli v minulosti liečení na latentnú alebo aktívnu tuberkulózu, sa počas liečby inhibítormi TNF-alfa rozvinula aktívna tuberkulóza. Ak sa rozhodne o liečbe pacienta, ktorý má TBC v osobnej anamnéze, taký pacient má byť sledovaný na prejavy a príznaky aktívnej tuberkulózy, vrátane výskytu TBC na iných miestach v tele ako sú pľúca.

Ak pacient v minulosti dokončil liečbu TBC, riziko reaktívacie je nízke. Ak liečba TBC nebola dokončená, odporúča sa konzultácia s odborníkom na TBC za účelom vyhodnotenia, či znova začať liečbu TBC alebo začať profylaktickú liečbu TBC (podľa lokálnych smerníc) pred začatím liečby adalimumabom. (Perez 2005) Pacienti majú byť starostlivo monitorovaní na rozvoj prejavov a príznakov

tuberkulózy a iných infekcií počas liečby adalimumabom a po nej. (Saag 2008; Doherty 2008).

### 2.1.2 Oportúnne infekcie

Pacienti používajúci inhibítory TNF-alfa sú náchylnejší na závažné mykotické infekcie, ako je histoplazmóza, kokcidiodomykóza, blastomykóza, aspergilóza, systémová kandidóza a ďalšie oportúnne infekcie. Tieto infekcie neboli zo strany lekárov dôsledne rozpoznávané u pacientov používajúcich inhibítory TNF-alfa pre ich často neobvyklú prezentáciu a niekedy aj preto, že pacient je liečený empiricky antibiotikami bez ďalšieho zhodnotenia. Tieto situácie majú za následok oneskorené nasadenie vhodnej liečby, čo malo v niektorých prípadoch fatálne následky.

**HISTOPLASMA CAPSULATUM**, huba, ktorá spôsobuje histoplazmózu, je vysoko endemická v mnohých častiach sveta, vrátane oblastí údolí riek Ohio a Mississippi v USA. (Lee 2002) Bola zaznamenaná aj v severnej časti štátu New York a v štáte Vermont. Jedinci môžu dostať histoplazmózu po vdýchnutí malých fragmentov huby *H. capsulatum*, ktoré sa uvoľňujú do ovzdušia po tom, čo je kontaminovaná pôda narušená (napríklad na stavenisku). Všeobecne platí, že imunokompetentní jedinci infikovaní hubou *H. capsulatum* nevykazujú príznaky a infekcia vymizne spontánne. Avšak imunokompromitovaní pacienti infikovaní *H. capsulatum* majú vysoké riziko prezentácie klinických príznakov.

**ASPERGILLUS** je pleseň, ktorá sa nachádza v pôde, vode, rozkladajúcej sa vegetácii, v plesnivom sene alebo slame a v organickom odpade. (Carver 2008) Jedinci môžu dostať aspergilózu po vdýchnutí spór z týchto plesní. Zvyčajne to nevedie k infekcii, avšak aj u zdravých osôb môže vdýchnutie veľkých množstiev aspergilózy na vyvolať ochorenie. Invázia pľúcneho tkaniva je obvyklá len u imunosupresívnych pacientov. Pacienti, ktorí majú pľúcne ochorenie, vrátane zápalu pľúc a chronickej obštrukčnej choroby pľúc, sú viac náchylní na infekciu plesňou *Aspergillus*.

**BLASTOMYCES DERMATITIDIS**, huby, ktoré spôsobujú blastomykózu, rastú ako miniatúrne ložiská v teplých, vlhkých pôdnych alebo zalesnených oblastiach bohatých na organický odpad. (Chapman 2008) Blastomykóza je endemická v rôznych častiach sveta, vrátane centrálnych štátov juhovýchodu a juhu Spojených štátov hraničiacich s povodím riek Mississippi a Ohio, štátov na stredozápade, kanadských provincií hraničiacich s Veľkými jazerami, a na malom území v štáte New York a v Kanade pozdĺž rieky Sv. Vavrinca. Bola často zaregistrovaná aj v Afrike. Blastomykóza je systémová pyogranulomatózna infekcia, ktorá vzniká po inhalácii spór *Blastomyces dermatitidis* a predovšetkým postihuje pľúca. Môže byť napadnutý ktorýkoľvek orgán, hoci najčastejšie sa mimopľúcne ochorenie vyskytuje ako postihnutie kože, kostí a urogenitálnej sústavy. Prezentácia pľúcnej blastomykózy môže mať formu akútneho alebo chronického zápalu pľúc, ako aj asymptomatickej infekcie, s často sa vyskytujúcim hematogénnym šírením.

**CANDIDA**, huby, ktoré spôsobujú kandidózu, sa prirodzene vyskytujú ako súčasť mikrobioty gastrointestinálneho traktu a môžu pôsobiť ako súčasť vaginálnej flóry. (Brown 2008) Existuje viac ako 150 druhov húb *CANDIDA*, ale za klinicky významné patogény pri ľudských ochoreniach sú považované *C. ALBICANS*, *C. TROPICALIS*, *C. PARAPSILOSIS*, *C. KRUSEI*, *C. STELLATOIDEA*, *C. GUILLIERMONDI*, *C. LUSITANIAE*, AND *C. GLABRATA*. (Carver 2008) Aj keď virulencia jednotlivých druhov húb *Candida* sa líši, prítomnosť *CANDIDA* u väčšiny zdravých dospelých všeobecne stimuluje tvorbu protilátok a bunkovo sprostredkovanú imunitu bez toho, aby viedla ku klinickým príznakom infekcie. (Brown 2008) Avšak poškodenie obranyschopnosti ľudského hostiteľa je zvyčajne dôvodom, prečo sa *Candida* mení z huby, ktorá má komenzálnu úlohu, na patogén. Väčšina mykotických infekcií ústnej dutiny je spôsobená hubou *Candida* a orofaryngeálna kandidóza môže spôsobiť, že pacienti sú náchylnejší na rozvoj invazívnejších ochorení, vrátane kandidózy pažeráka, ak sa neliečia.

**COCCIDIOIDES IMMITIS**, huby, ktoré spôsobujú kokcidiodomykózu, sa nachádzajú v suchých oblastiach v USA, v Mexiku, v Strednej Amerike a v Južnej Amerike. (Ampel 2008) Jedinci môžu získať kokcidiodomykózu po vdýchnutí artrospór prenášaných vzduchom z pôdnych lokalít. Väčšina prípadov je subklinického charakteru a infekcia vymizne spontánne. Avšak u pacienta so zníženou imunitou infikovaného týmto patogénom je väčšie riziko vzniku diseminovanej choroby.

**LEGIONELLA** je rod baktérií, ktoré spôsobujú dva klinické príznaky (legionársku chorobu a Pontiacku horúčku) označované ako legionelóza. (Sabria 2008) Legionárska choroba je zápal pľúc spôsobený baktériou Legionella a Pontiaccka horúčka je spojená s baktériami Legionella a typicky sa prejavuje ako akútne ochorenie podobné chrípke, ktoré vymizne spontánne a nezahŕňa zápal pľúc. Čelad' Legionellaceae zahŕňa viac než 49 druhov s viac ako 64 sérotypmi. LEGIONELLA PNEUMOPHILA spôsobuje 80 - 90% infekcií u ľudí. Prírodným biotopom baktérií rodu Legionella je voda. Legionárska choroba získaná v komunite sa spája s kontamináciou zásob pitnej vody pre domácnosti a zásob úžitkovej vody, vrátane dodávok pitnej vody v nemocniciach, zariadeniach dlhodobej starostlivosti, v hoteloch a veľkých budovách. Medzi spôsoby prenosu baktérií druhu Legionella patrí aerosolizácia, aspirácia a priama instilácia do pľúc. Terapie, vrátane liečby glukokortikoidmi alebo antagonistami TNF, boli identifikované ako rizikové faktory pre vznik legionárskej choroby. Pacienti s potlačenou imunitou, ktorí nedostávajú včas vhodnú liečbu v priebehu infekcie, majú úmrtnosť až 80%.

**LISTERIA MONOCYTOGENES**, baktéria, ktorá spôsobuje listeriózu, nie je častou príčinou ochorení v bežnej populácii. (Lorber 2009) Avšak u imunosupresívnych pacientov, novorodencov, tehotných žien a ďalších osôb s poruchou celulárnej imunity môže spôsobiť život ohrozujúce ochorenie. L. monocytogenes sa nachádza v pôde, rozkladajúcej sa vegetácii, vode a tvorí súčasť fekálnej flóry mnohých cicavcov. Mnohé potraviny môžu byť

kontaminované L. monocytogenes a väčšina prípadov listeriózy u ľudí sa prenáša alimentárnou cestou.

**PNEUMOCYSTIS** je huba s nízkou virulenciou, ktorá sa vyskytuje v pľúcach človeka a ktorá je príčinou pneumónie u imunokompromitovaných hostiteľov. (Walzer 2009) Medzi dôležité predispozičné faktory pri rozvoji pneumocystózy patrí narušená bunková imunita, ktorá sa najviac prejavuje rozvojom pneumocystózy u pacientov infikovaných vírusom HIV, ale vyskytuje sa aj u pacientov s imunosupresívnou farmakoterapiou.

**Aby sa minimalizovalo riziko oportúnnych infekcií u pacientov používajúcich adalimumab:**

> **Adalimumab sa nesmie začať podávať pacientom, ktorí majú závažné infekcie, vrátane oportúnnych infekcií.**

> **Pacienti, u ktorých sa vyvíja nová oportúnna infekcia počas liečby adalimumabom, majú prerušiť používanie adalimumabu, majú byť starostlivo sledovaní a majú podstúpiť kompletné diagnostické vyšetrenie pre vhodnú terapiu, až kým sa infekcia nezládne.**

> **U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy a príznaky, ako je horúčka, malátnosť, úbytok hmotnosti, potenie, kašeľ, dýchavičnosť a/alebo prítomnosť pľúcnych infiltrátov alebo iné závažné systémové ochorenie so súbežne vzniknutým šokom alebo bez neho, sa má predpokladať invazívna mykotická infekcia a podávanie adalimumabu**

**sa má okamžite ukončiť. Diagnostika a podávanie empirickej antimykotickej liečby týmto pacientom sa má konzultovať s lekárom, špecializujúcim sa na starostlivosť o pacientov s invazívnymi mykotickými infekciami.**

### 2.1.3 Reaktivácia hepatitídy B

Používanie inhibítorov TNF-alfa bolo spojené s reaktiváciou vírusu hepatitídy B (HBV) u pacientov, ktorí sú chronickými nosičmi tohto vírusu. V niektorých prípadoch bola reaktivácia HBV vyskytujúca sa v kombinácii s terapiou inhibítormi TNF fatálna. Väčšina týchto prípadov sa vyskytla u pacientov, ktorí súčasne užívali ďalšie lieky, ktoré potláčajú imunitný systém, čo môže prispieť k reaktivácii HBV.

TNF-alfa interferuje s replikáciou vírusu a má zásadný význam pre stimuláciu reakcií HBV-špecifických T buniek. (Herbein 2000; Kasahara 2003) Preto inhibícia TNF môže interferovať s likvidáciou HBV z infikovaných hepatocytov a môže umožniť vírusu uniknúť imunitnej obrane hostiteľa. (Nathan 2006)

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o bezpečnosti a účinnosti liečby pacientov, ktorí sú nosičmi HBV, liečených antivirovými liekmi v kombinácii s terapiou inhibítormi TNF na zabránenie reaktivácie HBV.

**Aby sa minimalizovalo riziko reaktívacie HBV u pacientov používajúcich adalimumab:**

> **Pacienti s rizikom infekcie HBV majú byť vyšetrení na predchádzajúci dôkaz**

**infekcie HBV ešte pred začatím liečby inhibítormi TNF-alfa.**

> **Predpisujúci lekári majú byť veľmi opatrní pri predpisovaní inhibítorov TNF-alfa u pacientov, ktorí sú nosičmi HBV.**

> **Pacienti, ktorí sú nosičmi HBV a vyžadujú liečbu inhibítormi TNF-alfa, majú byť starostlivo monitorovaní na prejavy a príznaky aktívnej infekcie HBV počas celej liečby a počas niekoľkých mesiacov po ukončení liečby.**

> **U pacientov s reaktiváciou HBV sa má ukončiť podávanie adalimumabu a má sa začať účinná antivírusová liečba s primeranou podpornou liečbou.**

## 2.2 MALIGNITY

U pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa boli zaznamenané malignity vrátane lymfómu, melanómového karcinómu kože, melanómu, leukémie, hepatosplenického T-bunkového lymfómu a karcinómu z Merkelových buniek (MCC; neuroendokrinný karcinóm kože). V dlhodobých otvorených štúdiách s adalimumabom bola pozorovaná celková miera malignít podobná tomu, čo by sa dalo očakávať vzhľadom na vek, pohlavie a rasu vo všeobecnej populácii. Podľa súčasných poznatkov nemôže byť eventuality riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa vylúčené.



V kontrolovaných častiach klinických skúšaní zameraných na niektoré inhibítory TNF-alfa, vrátane adalimumabu, bolo u dospelých pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa pozorovaných viac prípadov lymfómov a iných malignít v porovnaní s kontrolnou skupinou dospelých pacientov. Okrem toho existuje zvýšené riziko vzniku lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhodobým, vysoko aktívnym zápalovým ochorením, ktoré komplikuje odhad rizika. V 47 globálnych kontrolovaných a nekontrolovaných klinických štúdiách s adalimumabom u dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou (PsA), ankylozujúcou spondylitídou (AS), Crohnovou chorobou (CD), ulceróznou kolitídou (UC) a psoriázou (Ps) najčastejšie pozorovanými malignitami, okrem lymfómu a nemelanómovej rakoviny kože (NMSC), boli karcinóm prsníka, hrubého čreva, prostaty, pľúc a melanóm. Avšak veľkosť kontrolných skupín a obmedzené trvanie kontrolovaných častí štúdií vylučujú možnosť vyvodit' solídne závery, pokiaľ ide o riziko.

Malignity u pacientov liečených adalimumabom v kontrolovaných aj nekontrolovaných častiach štúdií boli podobné v type a počte tomu, čo by sa dalo predpokladať vo všeobecnej populácii USA v súlade s databázou National Cancer Institute's (NCI's) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) (upravené vzhľadom na vek, pohlavie a rasu).

V súvislosti s používaním inhibítorov TNF-alfa sa zaznamenali prípady akútnej leukémie v postmarketingovom období,

chronickej leukémie a karcinómu z Merkelových buniek. Pretože tieto udalosti sú hlásené dobrovoľne z populácie neidentifikovanej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo stanoviť kauzálny vzťah k expozícii adalimumabom.

Karcinóm z Merkelových buniek je vzácnny, agresívny karcinóm kože, ktorý je často bez povšimnutia, pretože má benigný vzhľad. Z tohto dôvodu je tento typ karcinómu kože zvyčajne diagnostikovaný až vtedy, keď sú prítomné metastatické lézie. Frekvencia MCC silne koreluje s vekom, toto ochorenie je veľmi zriedkavé u ľudí vo veku do 50 rokov. Výskyt MCC sa zvyšuje s vekom a dosahuje maximum u najstaršej vekovej kategórie (85 rokov a viac). Okrem toho imunosupresia predstavuje všeobecne známy rizikový faktor pre rozvoj MCC, najmä v prostredí infekcie HIV, chronickej lymfocytárnej leukémie, transplantácie orgánov (použitie liekov proti odmietnutiu štepu), a autoimunitných ochorení, vrátane reumatoidnej artritídy a Crohnovej choroby. (Dinh 2007) Hoci neexistuje žiaden jasný dôkaz o tom, že by bola liečba adalimumabom spojená so vznikom MCC, je dôležité upozorniť na možné riziko MCC predpisujúcich lekárov, ako aj pacientov.

Podľa odporúčania organizácie American College of Rheumatology pre používanie DMARD a biologických liekov pri liečbe reumatoidnej artritídy sa môže začať používať akýkoľvek biologický liek alebo sa môže obnoviť jeho používanie u pacientov, ktorí boli liečení na solídne malignity alebo ktorí boli liečení na NMSC > 5

rokov v minulosti, ktorí sú vhodní na biologickú liečbu RA. (Singh 2012)

Hodnotenie v príručke s názvom Assessment of Spondyloarthritis International Society uvádza, že používanie inhibítorov TNF-alfa je kontraindikované u pacientov s nádorovým ochorením v osobnej anamnéze, s výnimkou bazocelulárneho karcinómu a malígnych ochorení diagnostikovaných a liečených pred >10 rokmi, u ktorých je pravdepodobnosť úplného vyliečenia veľmi vysoká. (Sieper 2009).

Avšak analýza dát získaných z registra britskej spoločnosti pre reumatológiu British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), v ktorom sú registrovaní pacienti s RA vo Veľkej Británii, posudzujúca vplyv liečby inhibítormi TNF-alfa na výskyt rakoviny u pacientov s reumatoidnou artritídou s nádorovým ochorením v osobnej anamnéze uvádza, že výskyt malignity u týchto pacientov sa nezvýšil v porovnaní s pacientmi s RA s predchádzajúcimi malignitami liečenými pomocou DMARD. (Dixon 2010)

**Aby sa minimalizovalo riziko malignít u pacientov používajúcich adalimumab:**

> **Všetci pacienti a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti s psoriázou, ktorí podstúpili liečbu psoralenom + UV-A (PUVA), sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred liečbou adalimumabom aj počas nej.**

> **Liečba azatioprinom alebo 6-merkaptopurinom a adalimumabom môže potenciálne zvýšiť riziko hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Kombinovaná liečba tohto typu má byť starostlivo zvážená, najmä u pacientov s IBD (CD a UC).**

> **Pri používaní akéhokoľvek inhibítora TNF-alfa u pacientov s CHOCHP, ako aj u všetkých pacientov so zvýšeným rizikom malignity kvôli silnému fajčeniu je potrebná opatrnosť.**

> **Opatrnosť je potrebná aj pri zvažovaní adalimumabu na liečbu pacientov s osobnou anamnézou malígneho ochorenia alebo pri zvažovaní pokračovania liečby pacientov, u ktorých sa malignita objavila.**

> **Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou majú zvýšené riziko dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva. To zahŕňa aj pacientov s dlhotrvajúcou ulceróznou kolitídou alebo s primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a pacientov s dyspláziou v osobnej anamnéze. Pacienti s ulceróznou kolitídou majú byť vyšetrení na dyspláziu a karcinóm hrubého čreva v pravidelných intervaloch pred začatím liečby a počas celého priebehu ochorenia. Toto vyšetrenie má, v súlade s lokálnymi požiadavkami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu. Aktuálne pozorovania neposkytujú dôkaz o tom, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vývoja dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva u pacientov s UC alebo nie.**

### 2.2.1.1 Hepatosplenický T-bunkový lymfóm (HSTCL)

U pacientov liečených adalimumabom boli v postmarketingovej praxi zaznamenané veľmi zriedkavé prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (HSTCL). Väčšina pacientov podstúpila predchádzajúcu terapiu infliximabom, ako aj súbežnú alebo predchádzajúcu liečbu azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom pre IBD. Kauzálna súvislosť medzi HSTCL a adalimumabom nebola stanovená.

HSTCL je extranodálny a systémový novotvar odvodený z cytotoxických T-buniek (zvyčajne receptory typu gama delta T-lymfocytov) vyznačujúci sa výraznou sínusovou infiltráciou sleziny, pečene a kostnej drene. (Weidmann 2000; Bernheim 2009; Belhadj 2003; Khan 2001; Zeidan 2007; Cooke 1996)

Tento vzácny typ lymfómu predstavuje menej ako 5% všetkých periférnych T-bunkových nádorov. (Mackey 2007; Thayu 2005; Navarro 2003) Zdá sa, že v literatúre z menej než 200 hlásených prípadov na celom svete sa najčastejšie vyskytuje u dospelých a mladých dospelých (Mackey 2009; Bernheim 2009; Cooke 1996; Khan 2001) a je častejší u mužov ako u žien. (Weidmann 2000; Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001; Kraus 1998) Pacienti zvyčajne prichádzajú s hepatosplenomegáliou s príznakmi typu B (horúčka, nočné potenie a úbytok telesnej hmotnosti), ale bez lymfadenopatie. (Belhadj 2003; Khan 2001; Kraus 1998; Zeidan 2007) Hodnotenie periférneho krvného náteru u pacientov s HSTCL môže preukázať anémiu, trombocytopeniu a cirkulujúce lymfomové bunky.

(Belhadj 2003; Khan 2001; Zeidan 2007) V priebehu ochorenia atypické T-bunky difúzne infiltrujú do pečene, sleziny, kostnej drene a ďalších orgánov, čo vedie k rôznym klinickým prejavom a komplikáciám. (Weidmann 2000; Belhadj 2003; Khan 2001) Priebeh tohto ochorenia je agresívny (Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001; Kraus 1998) s mediánom prežitia odhadovaným na menej ako 2 roky. (Belhadj 2003; Cooke 1996; Khan 2001)

### 2.2.1.2 Malignity u detí a dospievajúcich

Lymfóm a iné malignity, niektoré z nich fatálne, boli zaznamenané aj u detí a dospievajúcich, ktorí dostávali liečbu inhibítormi TNF-alfa vrátane adalimumabu. Približne polovica prípadov boli lymfómy, vrátane Hodgkinovho a non-Hodgkinovho lymfómu. Ďalšie prípady zahŕňali rôzne iné malignity, vrátane zriedkavých malignít, zvyčajne spojených s imunosupresiou. Tieto maligné ochorenia sa na základe hlásených prípadov vyskytli po mediáne 30 mesiacov liečby. Väčšina pacientov súčasne užívala imunosupresívu. Tieto prípady boli hlásené po uvedení lieku na trh a pochádzajú z rôznych zdrojov, vrátane registrov a spontánnych hlásení od odborníkov v oblasti zdravotnej starostlivosti.

K dnešnému dňu neboli pozorované žiadne maligné ochorenia u 203 pacientov vo veku 2 až 17 rokov predstavujúcich expozíciu 605,3 pacientorokov počas skúšaní zameraných na adalimumab u detských a dospievajúcich pacientov s juvenilnou idiopatickou artritídou (JIA). Okrem toho

neboli pozorované žiadne malignity u 192 pediatrických pacientov predstavujúcich expozíciu 258,9 pacientorokov počas skúšaní zameraných na adalimumab u detských a dospievajúcich pacientov s CD.

### 1. Ako postupovať v prípade pacientov s anamnézou malígneho ochorenia?

Riziko malignít pri liečbe inhibítormi TNF-alfa je podrobne popísané v časti 2.2 tohto dokumentu. Použitie inhibítorov TNF-alfa u pacientov s akýmkoľvek typom malignity v osobnej anamnéze nehodnotili žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie.

Analýza dát z registra britskej spoločnosti pre reumatológiu BSRBR hodnotiaca vplyv liečby inhibítormi TNF-alfa na výskyt rakoviny u pacientov s reumatoidnou artritídou s nádorovým ochorením v osobnej anamnéze uvádza, že výskyt malignity u týchto pacientov sa nezvýšil v porovnaní s pacientmi s RA s predchádzajúcimi malignitami liečenými pomocou DMARD. (Dixon 2010)

Rozhodnutie o použití adalimumabu u pacientov s malignitou v osobnej anamnéze sa má vykonať na základe uváženia lekára po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika pre konkrétneho pacienta. Dôrazne odporúčame u všetkých pacientov používajúcich adalimumab vykonávať zvýšený monitoring a skrining pre prípadný vznik všetkých malignít v priebehu liečby inhibítormi TNF-alfa i po nej. Lekári by mali vzdelávať pacientov, ich rodiny a opatrovateľov o prejavoch a príznakoch malignít a nabádať ich, aby informovali svojho lekára v prípade vzniku akýchkoľvek nezvyčajných prejavov alebo príznakov.

### Malignity – Často kladené otázky

#### 1. Ako postupovať v prípade pacientov s anamnézou malígneho ochorenia?

#### 2. Ako postupovať u pacientok, ktoré vyžadujú biologickú liečbu a ktoré mali v posledných 5 rokoch karcinóm prsníka?

#### 3. Je možné začať podávať inhibítor TNF-alfa pacientovi, ktorý je v súčasnej dobe liečený na malígne nádorové ochorenie (prsníka/plúc/iný druh)?

#### 4. Zvyšuje liečba inhibítormi TNF-alfa riziko vzniku nových nádorov u pacientov s malígnym ochorením v osobnej anamnéze?

#### 5. Zvyšuje terapia inhibítormi TNF-alfa riziko vzniku karcinómu kože?

#### 6. Zvyšuje biologická liečba riziko opakovaného výskytu lymfómu u pacientov, ktorí majú toto ochorenie v osobnej anamnéze?

#### 7. Ako postupovať, keď sa u pacienta objaví lymfóm v priebehu terapie inhibítormi TNF-alfa?

## 2. Ako postupovať u pacientok, ktoré vyžadujú biologickú liečbu a ktoré mali v posledných 5 rokoch rakovinu prsníka?

Použitie inhibítorov TNF-alfa u pacientov s akýmkoľvek typom malignity v osobnej anamnéze, vrátane karcinómu prsníka, nehodnotili žiadne adekvátne a dobre kontrolované štúdie.

Spoločnosť AbbVie neposudzovala riziko recidívy malignity počas liečby adalimumabom u pacientov s nedávnou rakovinou prsníka alebo iných malignít v anamnéze (menej ako 5 rokov).

Všeobecne nebolo potenciálne riziko recidívy malignít u pacientov používajúcich inhibítory TNF-alfa, vrátane adalimumabu, dobre preskúmané. Jedna správa o používaní adalimumabu u pacientky s anamnézou karcinómu prsníka bola opísaná v záveroch z 20-týždňovej štúdie (Pitarch 2007). Táto štúdia hodnotila účinnosť a bezpečnosť adalimumabu podávaného ako monoterapia 40mg každý druhý týždeň u 9 pacientov s Ps a PsA, ktorí boli rezistentní na predchádzajúcu liečbu vrátane iných inhibítorov TNF. Po dokončení 20-týždňovej štúdie boli pacienti schopní pokračovať v liečbe inhibítorom TNF-alfa. Do tejto štúdie bola zaradená 46-ročná žena s anamnézou infiltrujúceho intraduktálneho karcinómu prsníka, ktorý bol v kompletnej remisii na začiatku štúdie po liečbe trvajúcej 20 mesiacov pred začatím podávania adalimumabu. Predtým bola liečená rôznymi systémovými typmi liečby, vrátane cyklosporínu, etretinátu, MTX, psoralénu a ultrafialového žiarenia

UVA, alefaceptu a infliximabu. Po liečbe adalimumabom trvajúcej 1 rok za starostlivého pozorovania sa u nej neprejavil žiadny dôkaz recidívy karcinómu.

Údaje o pacientoch s dlhodobou anamnézou karcinómu prsníka sú obmedzené. Jedna publikovaná správa uviedla, že nie je žiaden dôkaz o tom, že liečba inhibítormi TNF-alfa sa nemôže začať u pacientov s anamnézou malignity, ktorí boli bez recidívy po dobu 10 rokov alebo dlhšie. (Ledingham 2005)

Rozhodnutie o liečbe pomocou adalimumabu u pacientov s malignitou v osobnej anamnéze sa má vykonať na základe uváženia lekára po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika pre konkrétneho

pacienta. Dôrazne odporúčame u všetkých pacientov používajúcich adalimumab vykonávať zvýšený monitoring a skrining pre prípadný vznik malignít v priebehu liečby inhibítormi TNF-alfa i po nej. Pacienti s ulceróznou kolitídou majú byť vyšetrovaní na dyspláziu a karcinóm hrubého čreva v pravidelných intervaloch pred začatím liečby a počas celého priebehu ochorenia pre zvýšené riziko karcinómu hrubého čreva bez ohľadu na spôsob liečby. Toto vyšetrenie má, v súlade s lokálnymi smernicami, zahŕňať kolonoskopiu a biopsiu. Aktuálne pozorovania neposkytujú dôkaz o tom, či liečba adalimumabom ovplyvňuje riziko vývoja dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva u pacientov s UC alebo nie.

## 3. Je možné začať podávať inhibítor TNF-alfa pacientovi, ktorý je v súčasnej dobe liečený na rakovinu (prsníka/plúc/iný druh)?

Čo sa týka tejto otázky, neboli vykonané žiadne štúdie.

## 4. Zvyšuje terapia inhibítormi TNF-alfa riziko vzniku nových nádorov u pacientov s osobnou anamnézou malígneho ochorenia?

Čo sa týka tejto otázky, neboli vykonané žiadne klinické štúdie. Rady sú uvedené nižšie v nasledujúcich smerniciach:

Druhý európsky konsenzus o diagnostike a liečbe Crohnovej choroby publikovaný v roku 2010 zdôraznil odporúčania Európskej organizácie pre Crohnovu chorobu a kolitídu (ECCO) a odporúča, že v prípade pacientov s osobnou anamnézou nehematologickej malignity je potrebné dôkladne zvážiť, či začať s liečbou inhibítormi TNF-alfa alebo nie. (Dignass 2010) V prípade pochybností má byť konzultovaný onkológ alebo odborník na infekčné choroby.

Nedávna aktualizácia usmernení Britskej reumatologickej spoločnosti (BSR) hovorí, že účinky terapie inhibítormi TNF-alfa sú neznáme u pacientov s preexistujúcou malignitou alebo s lymfoproliferatívnym ochorením. (Ledingham 2005)

Účinok terapie inhibítormi TNF-alfa na prekancerózne stavy, ako je Barrettov pažerák, cervikálna dysplázia a polypy v hrubom čreve, nie je takisto známy.

Všeobecne platí, že u pacientov s predchádzajúcimi malígnymi nádorovými ochoreniami alebo prekanceróznymi stavmi je pri použití terapie inhibítormi TNF-alfa potrebná opatrnosť. Potenciálny prínos liečby je potrebné zvážiť oproti rizikám, ktoré sú spojené s potenciálnou recidívou/nástupom špecifickej malignity. Avšak u pacientov s osobnou anamnézou malignity, ale ktorí boli po dobu 10 alebo viac rokov bez recidívy ochorenia, neexistuje žiadny dôkaz pre kontraindikáciu terapie inhibítormi TNF-alfa.

Rozhodnutie o použití adalimumabu u pacientov s malignitou v osobnej anamnéze sa má vykonať na základe uváženia lekára po starostlivom vyhodnotení miery rizika a prínosu pre konkrétneho pacienta. Pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov je potrebná zvýšená opatrnosť. Dôrazne odporúčame u všetkých pacientov liečených adalimumabom vykonávať zvýšený monitoring a dohľad pre prípadný vznik malignít v priebehu liečby inhibítormi TNF-alfa aj po nej.

## 5. Zvyšuje terapia inhibítormi TNF-alfa riziko vzniku karcinómu kože?

U pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa existuje zvýšené riziko vzniku NMSC. (Mariette 2011)

V kontrolovaných častiach kľúčových skúšaní zameraných na podávanie adalimumabu, ktoré trvali minimálne 12 týždňov u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou RA, PsA, AS, CD, UC, a Ps, bol výskyt NMSC 9,7 na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými

adalimumabom a 5,1 na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi. Z karcinómov kože sa skvamocelulárne karcinómy vyskytli s frekvenciou 2,6 na 1000 pacientorokov medzi pacientmi liečenými adalimumabom a 0,7 na 1000 pacientorokov medzi kontrolnými pacientmi.

Všetci pacienti a najmä pacienti s anamnézou extenzívnej imunosupresívnej liečby alebo pacienti s psoriázou s liečbou PUVA v anamnéze sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej rakoviny kože pred liečbou adalimumabom aj počas nej.

## 6. Zvyšuje biologická liečba riziko opakovaného výskytu lymfómu u pacientov, ktorí majú v osobnej anamnéze lymfóm?

Neboli vykonané žiadne štúdie, ktoré by zahŕňali pacientov s osobnou anamnézou lymfómu alebo iných malignít. Existuje však zvýšené riziko lymfómu u pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym, zápalovým ochorením pred biologickou liečbou, čo komplikuje odhad rizika.

Podľa British Society of Rheumatology platí, že „účinky terapií (pomocou inhibítorov TNF-alfa) nie sú doteraz u pacientov s preexistujúcou malignitou alebo lymfoproliferatívnym ochorením známe.

U pacientov s predchádzajúcimi malignými nádorovými ochoreniami je pri použití terapie (inhibítormi TNF-alfa) potrebná opatrnosť. Potenciálny prínos liečby je potrebné zvážiť oproti rizikám, ktoré sú

spojené s potenciálnou recidívou špecifickej malignity. Ak boli pacienti bez recidívy malignity v priebehu 10 rokov, nie sú žiadne dôkazy pre kontraindikáciu terapie (inhibítormi TNF-alfa).“ (Ledingham 2005)

Vzhľadom na nedostatok relevantných údajov je pri zvažovaní liečby adalimumabom u týchto pacientov potrebná opatrnosť. (Hudson 2010) Rozhodnutie o použití adalimumabu u pacientov s malignitou v osobnej anamnéze sa má vykonať na základe uváženia onkológa a ošetrojúceho lekára po starostlivom vyhodnotení prínosu a rizika pre každého individuálneho pacienta. (Colombel 2009)

## 7. Ako postupovať, ak sa u pacienta objaví lymfóm v priebehu terapie inhibítormi TNF-alfa?

Neuskutočnili sa žiadne štúdie hodnotiace liečbu pacientov, u ktorých sa vyvinie lymfóm alebo iné malignity v priebehu liečby adalimumabom.

Podľa British Society of Rheumatology „by pacienti mali byť vyšetrení na možné malignity, ak pre ne existuje klinické podozrenie; a v prípade, že je malignita potvrdená, je potrebné zvážiť ukončenie terapie (inhibítormi TNF-alfa).“ (Ledingham 2005)

## 2.3 SRDCOVÉ ZLYHANIE

Adalimumab nebol formálne skúmaný u pacientov so srdcovým zlyhaním (SZ). Avšak v klinických štúdiách s iným inhibítorom TNF-alfa bol zaznamenaný vyšší výskyt závažných nežiaducich udalostí súvisiacich so srdcovým zlyhaním, vrátane zhoršenia SZ a nového nástupu SZ.

Zvýšené cirkulačné hladiny TNF boli zistené u pacientov so SZ, a to najmä u pacientov s pokročilým chronickým srdcovým zlyhaním. (Levine, 1990) Tumor nekrotizujúci faktor bol spojený s dysfunkciou ľavej komory, kardiomyopatiou a pľúcny edémom. (Coletta 2002) Zistenie, že prozápalové cytokíny sú schopné modulovať funkciu ľavej komory, podnietili vykonanie série klinických štúdií s využitím cielenej neutralizácie účinkov TNF u pacientov so stredne ťažkým až pokročilým srdcovým zlyhaním. (Mann 2002) Použitie etanerceptu v liečbe srdcového zlyhania bolo hodnotené v dvoch veľkých klinických štúdiách, ktoré boli predčasne ukončené z dôvodu nedostatočnej účinnosti. (Enbrel®, Súhrn charakteristických vlastností lieku 2013) Výsledky jednej štúdie naznačovali vyššiu mortalitu u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo.

V randomizovanej štúdii hodnotiacej infliximab pri stredne ťažkom až ťažkom srdcovom zlyhaní bol pozorovaný vyšší výskyt mortality a hospitalizácií z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania u pacientov, ktorí dostávali dávku infliximabu 10 mg/kg v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali infliximab 5 mg/kg a placebo.

(Remicade®, Súhrn charakteristických vlastností lieku 2015) Tendencia k zvýšenej dýchavici, hypotenzii, stenokardiám a závratom bola pozorovaná v liečebnej skupine používajúcej 10 mg/kg aj 5 mg/kg v porovnaní so skupinou, ktorej bolo podávané placebo. Navyše za 1 rok zomrelo 8 pacientov v skupine s dávkou infliximabu 10 mg/kg v porovnaní so 4 úmrtiami v skupine s dávkou infliximabu 5 mg/kg aj v skupine s placebom.

Podľa odporúčania organizácie American College of Rheumatology z roku 2012 pre používanie nebiologických a biologických DMARD u pacientov s reumatoidnou artritídou sa použitie terapie antagonistami TNF neodporúča u pacientov so srdcovým zlyhaním triedy III alebo IV podľa New York Heart Association (NYHA) a s ejekčnou frakciou ľavej komory  $\leq 50\%$ . (Singh 2012) Pokyny zamerané na starostlivosť pri liečbe Ps a PsA, ktoré v roku 2008 vydala American Academy of Dermatology, odporúčajú, aby sa u pacientov so SZ triedy III alebo IV podľa NYHA vyhlo terapii antagonistami TNF a aby sa u pacientov s miernejším SZ terapia antagonistami TNF prerušila v prípade nástupu nových symptómov alebo zhoršenia existujúceho SZ. (Menter 2008) Okrem toho pacienti so srdcovým zlyhaním triedy III alebo IV podľa NYHA majú podstúpiť kontrolu echokardiogramom, a ak je identifikovaná ejekčná frakcia  $< 50\%$ , je potrebné sa terapii inhibítormi TNF-alfa vyhnúť.

Lekári majú byť opatrní pri používaní adalimumabu u pacientov, ktorí majú srdcové zlyhanie, a majú ich pozorne monitorovať.



Aby sa minimalizovalo riziko srdcového zlyhania u pacientov liečených adalimumabom:

- > Adalimumab sa nesmie podávať pacientom so stredne ťažkým až ťažkým srdcovým zlyhaním (trieda III/IV podľa NYHA).
- > Adalimumab má byť používaný s opatrnosťou u pacientov s miernym srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA).
- > U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky srdcového zlyhania, sa musí liečba adalimumabom prerušiť.

## Kardiovaskulárne riziko – Často kladené otázky

### 1. Zvyšuje použitie biologickej liečby riziko vzniku srdcového zlyhania (SZ)?

U pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa boli zaznamenané prípady zhoršenia SZ a nový nástup SZ.

Aj u pacientov liečených adalimumabom boli zaznamenané prípady zhoršenia SZ. Preto má byť adalimumab používaný s opatrnosťou u pacientov so srdcovým zlyhaním (trieda I/II podľa NYHA).

Zahrnutie zvýšeného rizika SZ do Súhrnu charakteristických vlastností lieku Humira je z veľkej časti založené na zisteniach z klinických štúdií hodnotiacich liečbu etanerceptom a infliximabom. Výsledky

štúdie, ktorá posudzovala použitie etanerceptu v liečbe srdcového zlyhania, naznačujú vyššiu mortalitu u pacientov liečených etanerceptom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo. (Enbrel®, Súhrn charakteristických vlastností lieku 2013). Okrem toho v randomizovanej štúdií hodnotiacej infliximab pri stredne ťažkom až ťažkom srdcovom zlyhaní bol pozorovaný vyšší výskyt mortality a hospitalizácií z dôvodu zhoršenia srdcového zlyhania u pacientov používajúcich dávku infliximabu 10 mg/kg v porovnaní s pacientmi liečenými infliximabom 5 mg/kg a placebom. (Remicade®, Súhrn charakteristických vlastností lieku 2015) Výsledky dvoch nesúvisiacich štúdií tiež naznačili zvýšené riziko SZ pri podávaní inhibítorov TNF-alfa. (Curtis 2007, Setoguchi 2008) Avšak niekoľko odborných prác z registrov poukazuje na zníženie alebo žiadne zmeny výskytu SZ u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa v porovnaní so zodpovedajúcimi kontrolnými subjektmi. (Wolfe 2004; Carmona 2007; Listing 2008; Cole 2007; Bernatsky 2005)

V dôsledku protichodných výsledkov vyššie uvedených štúdií je ťažké určiť, či liečba inhibítormi TNF-alfa zvyšuje riziko SZ; preto majú byť lekári primerane opatrní pri sledovaní SZ počas terapie inhibítormi TNF-alfa.

U pacientov, u ktorých sa rozvinuli nové alebo sa zhoršili príznaky srdcového zlyhania, sa má liečba adalimumabom prerušiť.

## 2.4 DEMYELINIZAČNÉ OCHORENIA

Podávanie inhibítorov TNF-alfa, vrátane adalimumabu, bolo v zriedkavých prípadoch spojené s novým objavením alebo zhoršením klinických príznakov a/alebo rádiografickým nálezom demyelinizačného ochorenia centrálného nervového systému, vrátane sklerózy multiplex a optickej neuritídy a periférneho demyelinizačného ochorenia, vrátane Guillainovho-Barrého syndrómu.

Tumor nekrotizujúci faktor a jeho systém receptorov sú dôležitými mediátormi zápalu u RA. (Mori 1996) Bolo navrhnutých niekoľko teórií s cieľom vysvetliť potenciálny biologický vzťah medzi TNF-alfa a demyelinizačným procesom. Existujú nasledovné teórie 1) Inhibítory TNF môžu reaktivovať latentnú infekciu, ktorá by mohla iniciovať autoimunitný demyelinizačný proces, (Andersen 2008; Robinson 2001) 2) inhibítory TNF môžu narušiť vnútornú rovnovahu TNF a jeho receptorov v periférnom nervovom systéme, (Shin 2006; Andersen 2008) 3) TNF má inú funkciu v mozgu, ktorá ešte nebola identifikovaná (Andersen 2008) a 4) inhibítory TNF môžu vyvolať transformovaný gradient TNF na každej strane hematoencefalickej bariéry, čo spôsobuje upreguláciu TNF vedúcu k zápalu a k demyelinizácii.

Bol vykonaný systematický prehľad literatúry s cieľom identifikovať výskyt demyelinizačných ochorení, najmä SM, vyskytujúcich sa spontánne alebo súčasne s biologickou liečbou u pacientov so zápalovým ochorením čriev. (Andersen

2008) Okrem toho sa hodnotila dánska kohorta pacientov s IBD, liečených inhibítormi TNF-alfa s cieľom identifikovať a popísať prípady demyelinizačného ochorenia a porovnať výskyt SM v kohorte pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa so všeobecnou dánskou populáciou. Výskyt SM bol vypočítaný ako štandardizovaná úmrtnosť (SMR) definovaná sledovaným počtom prípadov v dánskej kohorte pacientov s IBD liečených inhibítormi TNF-alfa vydelenej predpokladaným počtom prípadov v bežnej dánskej populácie.

Systematický prehľad literatúry identifikoval až 4-násobné riziko demyelinizačného ochorenia, najmä SM, u pacientov s IBD nezávisle od spôsobu liečby. U štyroch zo 651 pacientov v dánskej kohorte pacientov s IBD liečených inhibítormi TNF-alfa sa vyvinulo demyelinizačné ochorenie, z ktorých diagnóza SM bola potvrdená iba u 1 pacienta. Kompletný ústup demyelinizačných udalostí u iných 3 pacientov po prerušení liečby inhibítormi TNF-alfa naznačuje súvislosť medzi liečbou a rozvojom neurologickej komplikácie. Štandardizovaná úmrtnosť (SMR) v dánskej kohorte bola 4,2; ale výsledok nedosiahol štatistickú významnosť. Riziko rozvoja SM u pacientov liečených inhibítormi TNF-alfa nepresiahlo riziko demyelinizačného ochorenia, najmä SM, u pacientov s IBD, ktorí neboli liečení inhibítormi TNF-alfa a ktorí boli uvedení v prehľade literatúry.

Existuje známy vzťah medzi demyelinizačnými poruchami a intermediárnou uveitídou. (Zein 2004; Llorenc 2012;



Messenger 2015). Vo všetkých klinických programoch zameraných na adalimumab bola miera demyelinizačných porúch < 0,1 prípadov/100PR (Investigator's Brochure Ed 21). V klinických programoch zameraných na uveitídu bola táto miera 0,9 prípadov/100 pacientorokov (Investigator's Brochure Ed 21). Interná epidemiologická štúdia ukázala, že miera demyelinizačných porúch pozorovaných v klinickom programe zameranom na uveitídu nebola vyššia ako základná miera predpokladaná u pacientov s uveitídou, ktorí neboli vystavení adalimumabu [Summary of Clinical Safety, Integrated Summary of Safety, R&D/15/0263; AbbVie Epidemiology Report on file-Prevalence and Incidence of Demyelinating Diseases in Patients with Uveitis: a Health Insurance Claims-Based Study, August 31 2015]. Táto interná epidemiologická štúdia v súlade s publikovanou literatúrou tiež preukázala najvyššiu mieru výskytu demyelinizácie/sklerózy multiplex u podtypu intermediárnej uveitídy (Llorenc 2012). Celkovo možno povedať, že u pacientov s intermediárnou uveitídou je zvýšené riziko rozvoja demyelinizačných porúch nezávisle od biologickej liečby.

**Na to, aby sa minimalizovalo riziko demyelinizačných porúch u pacientov liečených adalimumabom:**

**>Predpisujúci lekári majú opatrne zvažovať použitie adalimumabu u pacientov s už existujúcimi alebo novovzniknutými demyelinizačnými poruchami centrálného alebo periférneho nervového systému. Ak sa objaví akákoľvek porucha, je potrebné zvážiť prerušenie liečby adalimumabom.**

**> Vzhľadom na známy vzťah medzi intermediárnou uveitídou a centrálnymi demyelinizačnými poruchami sa má vykonať neurologické posúdenie (t.j. konzultácia s lekárom s odbornými znalosťami v diagnostike neurologických porúch, podrobná neurologická anamnéza a fyzikálne vyšetrenie, laboratórne testy a/alebo vyšetrenia pomocou zobrazovacích metód) u pacientov s neinfekčnou intermediárnou uveitídou pred začatím liečby adalimumabom a pravidelne počas liečby s cieľom posúdiť existujúce alebo vznikajúce centrálné demyelinizačné poruchy.**

**Tabuľka č. 1** Závažné nežiaduce účinky adalimumabu, ktoré sú predmetom záujmu, podľa schválených indikácií

Nález	Burmester 2013					
	RA	PsA	AS	JIA	Ps	CD
N	14 109	837	1684	212	3010	3606
Expozícia (PR)	23 942,6	997,5	1985,6	604,9	5061,8	4138,0
Udalosti/100 PR						
Ťažké infekcie	4,6	2,8	1,4	2,0	1,7	6,7
TBC	0,3	0,2	0,0	0,0	0,1	< 0,1
Oportúnne infekcie	< 0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0
Malignity (okrem lymfómu a NMSC)	0,9	0,2	0,2	0,0	0,6	0,5
Lymfóm	0,1	0,2	< 0,1	0,0	< 0,1	< 0,1
NMSC	0,2	0,1	0,3	0,0	0,1	< 0,1
Melanóm	< 0,1	0,0	< 0,1	0,0	0,2	0,1
Demyelinizačné ochorenia	< 0,1	0,0	< 0,1	0,0	0,0	0,1
Syndróm podobný lupusu	< 0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	< 0,1
Srdcové zlyhanie	0,2	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Nový nástup/zhoršenie psoriázy	< 0,1	0,1	< 0,1	0,0	< 0,1	< 0,1
Akýkoľvek nežiaduci účinok vedúci k smrti	0,8	0,3	< 0,1	0	0,2	0,1

**RA** = reumatoidná artritída; **PsA** = psoriatická artritída; **AS** = ankylozujúca spondylitída; **JIA** = juvenilná idiopatická artritída; **Ps** = psoriáza; **CD** = Crohnova choroba; **PR** = pacientoroky  
Poznámka: Hodnoty sú aktuálne k 6. novembru 2010. Zdroj: Burmester 2013.

### 3.0 BEZPEČNOSŤ NAPRIEČ INDIKÁCIAMI

Kumulatívny výskyt závažných nežiaducich účinkov bol posudzovaný v metaanalýze zahŕňajúcej 71 celosvetových klinických skúšaní zameraných na adalimumab naprieč 6 indikáciami, do ktorých bolo zapojených 23 458 pacientov. (Burmester 2013) Výskyt závažných nežiaducich účinkov, ktoré sú predmetom záujmu, na 100 pacientorokov je uvedený v tabuľke č. 1. Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi účinkami boli infekcie. Výskyt závažných infekcií v skúšaniach zameraných na liečbu pacientov s RA adalimumabom bol 4,6 prípadov na 100 pacientorokov. Výskyt závažných infekcií v štúdiách zameraných na liečbu pacientov s CD (6,7 prípadov na 100 pacientorokov) bol vyšší, ako v iných indikáciách. Mnohé z týchto prípadov boli intraabdominálne alebo iné abscesy súvisiace s GIT, ktoré sú časté v bežnej populácii pacientov s CD.

#### Iné – Často kladené otázky

**1. Ako ovplyvňuje biologický polčas biologického lieku jeho bezpečnostný profil, a to najmä v prípade, že sa u pacienta rozvíja závažná infekcia?**

**2. Aké sú rozdiely v bezpečnosti medzi rôznymi typmi biologickej liečby?**

**1. Ako ovplyvňuje biologický polčas biologického lieku jeho bezpečnostný profil, a to najmä v prípade, že sa u pacienta rozvíja závažná infekcia?**

Čas potrebný na zníženie koncentrácie adalimumabu o 50% , ktorý sa zvyčajne označuje ako „biologický polčas“ lieku , bol stanovený na približne 4,5 dňa pre etanercept, na 7 až 9 dní pre infliximab a na 12 až 14 dní pre adalimumab. Na úplnú elimináciu lieku z tela je potrebných 3 až 5 biologických polčasov. Neexistuje žiaden dôkaz o tom, že dĺžka biologického polčasu biologického lieku je prediktívna vo vzťahu k jeho bezpečnostnému profilu, osobitne pokiaľ ide o riziko vzniku vážnej infekcie.

Ak dôjde k vážnej infekcii počas biologickej liečby, najdôležitejším faktorom v súlade so všeobecne uznávaným prístupom k správnej klinickej liečbe závažných infekcií je poskytovať optimálnu liečbu na zvládnutie infekcie a prerušiť biologickú liečbu. Vzhľadom na to, že väčšina bakteriálnych infekcií reaguje na zodpovedajúce antibiotiká v priebehu 1-3 dní, biologický polčas biologického lieku nie je rozhodujúcim faktorom, pokiaľ ide o poskytnutie účinnej liečby závažnej bakteriálnej infekcie.

Nižšie sú uvedené niektoré relevantné kľúčové fakty, pokiaľ ide o závažnú infekciu v súvislosti s použitím biologickej liečby:

> V prípade, že je rozpoznaná vážna infekcia, kritický čas liečby pomocou vhodnej antibiotickej terapie je 24 hodín. (Kollef 2008)

> Vzhľadom na vhodné obdobie liečby pre väčšinu bakteriálnych infekcií je biologický polčas adalimumabu a etanerceptu taký, že ani u jednej z týchto dvoch látok nemožno očakávať, že budú z tela eliminované skôr, než bude zvládnutá infekcia, a to či už prirodzeným spôsobom, alebo pomocou antibiotík.

> Rozdiely v biologickom polčase medzi liekmi môžu byť podľa predpokladov relevantné iba z hľadiska času potrebného pre elimináciu po prerušení podávania lieku.

> Biologický polčas všetkých piatich inhibítorov TNF-alfa presahuje časový rámec zdravotníckej urgencyie väčšiny infekčných ochorení.

> Väčšina bakteriálnych infekcií reaguje na vhodné antibiotiká v priebehu 1 až 3 dní, t.j. v kratšom čase, ako je biologický polčas akéhokoľvek inhibítora TNF-alfa.

> Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, podávanie adalimumabu sa má prerušiť a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba trvajúca dovtedy, kým sa infekcia nezvládne.

**2. Aké sú rozdiely v bezpečnosti medzi rôznymi typmi biologickej liečby?**

Neboli vykonané žiadne štúdie zamerané na priame porovnanie bezpečnostných profilov rôznych typov biologických liekov na trhu, a preto nemôžu byť rozdiely presne opísané, aj v prípade, že nejaké existujú.

## 4.0 VYSVETLENIE POUŽITÝCH VÝRAZOV

<b>AAD</b>	American Academy of Dermatology (Americká
<b>ACR</b>	American College of Rheumatology (Americké kolégium
<b>AGA</b>	American Gastroenterological Association (Americká
<b>ALT</b>	Alanín transamináza
<b>ANA</b>	antinukleová protilátka
<b>anti-dsDNA</b>	proti dvojláčkovej DNA
<b>AS</b>	Ankylozujúca spondylitída
<b>AUC</b>	Plocha pod krivkou
<b>BCC</b>	Bazocelulárny karcinóm
<b>BSR</b>	British Society of Rheumatology (Britská reumatologická
<b>BSRBR</b>	British Society for Rheumatology Biologics Registry
<b>CD</b>	Crohnova choroba
<b>CI</b>	Interval spoľahlivosti
<b>CNS</b>	Centrálny nervový systém
<b>CSF</b>	Mozgovomiechový mok
<b>DMARD</b>	Chorobu modifikujúce antireumatické lieky
<b>ECCO</b>	European Crohn's and Colitis Organisation
<b>EMA</b>	Európska lieková agentúra
<b>eow</b>	každý druhý týždeň
<b>GI</b>	Gastrointestinálny
<b>HBV</b>	Vírus hepatitídy B
<b>HCP</b>	Odborníci v oblasti zdravotnej starostlivosti
<b>HL</b>	Hodgkinov lymfóm
<b>HSTCL</b>	Hepatosplenický T-bunkový lymfóm

<b>IBD</b>	Zápalové ochorenie čriev
<b>IgG1</b>	Imunoglobulín
<b>JIA</b>	Juvenilná idiopatická artritída
<b>SM</b>	Skleróza multiplex
<b>MTX</b>	Metotrexát
<b>NCI</b>	National Cancer Institute (Národný onkologický inštitút)
<b>NHL</b>	Non-Hodgkinov lymfóm
<b>NMSC</b>	Nemelanómový karcinóm kože
<b>nr-axSpA</b>	Axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu
<b>NYHA</b>	New York Heart Association (Newyorská srdcová asociácia)
<b>OTIS</b>	Organizácia teratológie a informačných služieb
<b>PK</b>	Farmakokinetický
<b>PML</b>	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia
<b>PPD</b>	Čistený proteínový derivát
<b>PR</b>	Pacientorok
<b>Ps</b>	Psoriáza
<b>PsA</b>	Psoriatická artritída
<b>RA</b>	Reumatoidná artritída
<b>SC</b>	Subkutánne
<b>SCC</b>	Skvamocelulárny karcinóm
<b>SIR</b>	Štandardizovaný výskyt
<b>SZ</b>	Srdcové zlyhanie
<b>TBC</b>	Tuberkulóza
<b>TNF</b>	Tumor nekrotizujúci faktor
<b>UC</b>	Ulcerózna kolitída
<b>USA</b>	Spojené štáty americké
<b>WHO</b>	Svetová zdravotnícka organizácia

## 5.0 LITERATÚRA

Ampel NM. Coccidioidomycosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008:chap 193.

Andersen NN, Caspersen S, Jess T, et al. Occurrence of demyelinating diseases after anti TNF $\alpha$  treatment of inflammatory bowel disease: a Danish Crohn Colitis Database study. *J Crohns Colitis*. 2008;2(4):304-309.

Belhadj K, Reyes F, Farcet JP, et al. Hepatosplenic  $\gamma\delta$  T-cell lymphoma is a rare clinicopathologic entity with poor outcome: report on a series of 21 patients. *Blood*. 2003;102(13):4261-4269.

Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, et al. Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1959-1966.

Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of hospitalization for congestive heart failure in rheumatoid arthritis. *Rheumatol*. 2005;44(5):677-680.

Bernheim O, Scherl E, Bosworth B. Hepatosplenic T-cell lymphoma after sequential infliximab, adalimumab and natalizumab therapy for Crohn's disease [abstract]. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(suppl 3):S359. Abstract 977.

Brown TER, Chin TWF. Superficial fungal infections. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 124.

Bruns H, Meinken C, Schauenberg P, et al. Anti-TNF immunotherapy reduces CD8+ T-cell-mediated antimicrobial activity against *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(5):1167-1177.

Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23,458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:517-524.

Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E, et al. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):880-885.

Carver PL. Invasive fungal infections. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 7th

ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 125.

Chapman SW, Sullivan DC. Blastomycosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 194.

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.

Cole J, Busti A, Kazi S. The incidence of new onset congestive heart failure and heart failure exacerbation in Veteran's Affairs patients receiving tumor necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatol Int*. 2007;27(4):369-373.

Coletta AP, Clark AL, Banarjee P, et al. Clinical trials update: RENEWAL (RENAISSANCE and RECOVER) and ATTACH. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(4):559-561.

Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, et al. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1308-1319.

Cooke CB, Krenacs L, Stetler-Stevenson M, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity of cytotoxic  $\gamma\delta$  T-cell origin. *Blood*. 1996;88(11): 4265-4274.

Curtis JR, Kramer JM, Martin C, et al. Heart failure among younger rheumatoid arthritis and Crohn's patients exposed to TNF-alpha antagonists. *Rheumatol (Oxford)*. 2007;46(11):1688-1693.

Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.

Dinh V, et al. Merkel cell carcinomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(3):527-544.

Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Influence of anti-tumor necrosis factor therapy on cancer incidence in patients with rheumatoid arthritis who have had a prior malignancy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care and Research*. 2010;62(6):755-763.

Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologics agents. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(2):2009-2217.

Enbrel® [package insert]. Thousand Oaks, CA: Immunex Corporation; 2013.

Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995;2(6):561-572.

Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor- $\alpha$  monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol*. 2003;30(12):2563-71.

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124-31. Epub 2010 Jul 31.

Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2): 380-386.

Harris J, Hope JC, Keane J. Tumor necrosis factor blockers influence macrophage responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis*. 2008;198(12):1842-1850. Herbein G, O'Brien WA. Tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  and TNF receptors in viral pathogenesis. *Proc Soc Exp Biol Med*. 2000;223(3):241-257.

Hudson M, Suissa S. Avoiding common pitfalls in the analysis of observational studies of new treatments for rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62(6):805-810.

Humira Company Core Data Sheet. North Chicago, IL: AbbVie, 2013.

Kasahara S, Ando K, Saito K, et al. Lack of tumor necrosis factor alpha induces impaired proliferation of hepatitis B virus specific cytotoxic T lymphocytes. *J Virol*. 2003;77(4):2469-2476.

Khan WA, Yu L, Eisenbrey AB, et al. Hepatosplenic gamma/delta T-cell lymphoma in immunocompromised patients: report of two cases and review of literature. *Am J Clin Pathol*. 2001;116(1):41-50.

Kraus MD, Crawford DF, Kaleem Z, et al. T  $\gamma\delta$  hepatosplenic lymphoma in a heart transplant patient after an Epstein-Barr virus positive lymphoproliferative disorder: a case report. *Cancer*. 1998;82(5):983-992.

Ledingham J, Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF alpha blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):157-163.

Lee J-H, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2565-2570.

Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990;323(4):236-241.

Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *AM J Gastroenterol*. 2009;104: 465-483.

Listing J, Strangfeld A, Kekow J, et al. Does tumor necrosis factor alpha inhibition promote or prevent heart failure in patients with rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):667-677.

Llorens V, Rey A, Mesquida M, et al. Central nervous system demyelinating disease-associated uveitis. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2012;87(10):324-9.

Lorber B. *Listeria monocytogenes*. In: Mandell GL, Bennett JB, and Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier; 2009: chap 207.

Mackey AC, Green L, Liang L, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44(2):265-267.

Mackey AC, Green L, Leptak C, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease: update [letter]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(3):386-388.

Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(11):1895-1904.

Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res*. 2002;91(11):988-998.

Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(5):826-850.

Messenger W, Hildebrandt L, Mackensen F et al. Characterisation of uveitis in association with multiple sclerosis. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:205-209

Mori L, Iselin S, De Libero G, et al. Attenuation of collagen induced arthritis in 55 kDa TNF receptor type 1 (TNFR1) IgG1 treated and TNFR1 deficient mice. *J Immunol*. 1996;157(7):3178-3182.

Nathan DM, Angus PW, Gibson PR. Hepatitis B and C virus infections and anti tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy: guidelines for clinical approach. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(9):1366-1371.

Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(3): 531-533.

Perez J, Kupper H, Spencer-Green G. Impact of screening for latent TB before initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl. 3):265.

Pitarch G, Sanchez-Carazo JL, Mahiques L, et al. Treatment of psoriasis with adalimumab. *Clin Exp Dermatol*. 2006;32(1):18-22.

Remicade® [package insert]. Horsham, PA: Centocor Ortho Biotech, Inc; 2015.

Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum*. 2001;44(9):1977-1983.

Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(6):762-784.

Sabria M, Yu VL. Legionella infection. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson LJ, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008: chap 141.

Setoguchi S, Schneeweiss S, Avorn J, et al. Tumor necrosis factor-alpha antagonist use and heart failure in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Am Heart J*. 2008;156(2):336-341.

Shin I SJ, Baer AN, Kwon HJ, et al. Guillain Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonist therapy. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1429-1434.

Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(suppl 2):ii1-ii44.

Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of

the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(5):625-639.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008;35:387-393.

Thayu M, Markowitz JE, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in an adolescent patient after immunomodulator and biologic therapy for Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):220-222.

Walzer PD, Smulian AG. *Pneumocystis species*. In: Mandell GL, Bennett JB, and Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, an Imprint of Elsevier; 2009: chap 270.

Weidmann E. Hepatosplenic T-cell lymphoma. A review on 45 cases since the first report describing the disease as a distinct lymphoma entity in 1990. *Leukemia*. 2000;14(6):991-997.

Wolfe F, Michaud K. Heart failure in rheumatoid arthritis: rates, predictors, and the effect of anti-tumor necrosis factor therapy. *Am J Med*. 2004;116(5):305-311.

Zeidan A, Sham R, Shapiro J, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in a patient with Crohn's disease who received infliximab therapy [letter]. *Leuk Lymphoma*. 2007;48(7): 1410-1413.

Zein G, Berta A, Foster CS. Multiple sclerosis associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2004;12(2):137-42.







Humira: Informačná príručka pre lekára Preložené z materiálu: Humira Safety Monography; Máj 2016 (SKHUM180001)  
Tento materiál bol vypracovaný spoločnosťou AbbVie Inc., ako súčasť RMP pre liek Humira. Nie je určený pre promočné účely. AbbVie s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava; [www.abbvie.sk](http://www.abbvie.sk); tel.: +421 2 50 50 07 77; fax: +421 2 50 50 07 99